

THESIS

MUNICH

1965

✓

HARNSÄURE CLEARANCE BEI
LEBERKRANKHEITEN
UND IHRE BEEINFLUSSUNG MIT VIT K

Tarig Kusus



Digitized by the Internet Archive
in 2026

AUS DER
MEDIZINISCHEN POLIKLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Professor Dr. W. SEITZ

HARNSÄURE CLEARANCE BEI LEBERKRANKHEITEN UND
IHRE BEEINFLUSSUNG MIT VIT K

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
T a r i g K u s u s
aus Jordanien

München 1965

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Professor Dr. N. ZÖLLNER
Mitberichterstatter:	Professor Dr. SEITZ
Dekan:	Professor Dr. O. HUG

Tag der mündlichen Prüfung: 9.3.1965

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
I. Einleitung	5
II. Problemstellung	5
III. Arbeitsmethode	5
Gewinnung des Untersuchungsmaterials	6
1. Gewinnung des Urins	6
2. Blutentnahme	6
Quantitative enzymatische Harnsäurebestimmung	6
Modifikation dieser Methode nach Zöllner	7
Die Analyse	7
1. Verdünnung des Glyzinpuffers	7
2. Verdünnung des Serums	7
3. Verdünnung des Urins	7
4. Verdünnung der Uricase Leo	8
Berechnung der Harnsäureclearance	9
IV. Ergebnisse	10
V. Diskussion	21
Literaturverzeichnis	25

I. EINLEITUNG:

Diese Arbeit handelt von der Beeinflussung der Clearance mit Vitamin "K" bei Leberkrankheiten und mit Antikoagulantia bei nicht leberkranken Menschen.

Passero und Masini haben die Wirkung der Antikoagulantien auf die Harnsäure Clearance untersucht. Sie haben gefunden, daß diese Pharmaca eine verminderte urikämische und vermehrte urikurische Wirkung besitzen und in manchen Fällen erhöhte Clearance verursachen. Auch fanden sie die Clearance bei Gelbsucht-Syndrom erhöht. In Ergänzung dieser Arbeiten untersuchte ich die Clearancewerte bei verschiedenen Lebererkrankungen. Bei dem Gelbsucht-Syndrom konnte ich eine Übereinstimmung mit den von Passero und Masini angegebenen Clearancewerten feststellen. Bei anderen Leberkrankheiten, bei Lebercirrhose, chronischer und akuter Hepatitis, Cholangitis ergeben sich jedoch geringere Clearanceabweichungen als im Falle des Gelbsucht-Syndroms.

Nachdem Passero und Masini eine Erhöhung der Clearance durch Antikoagulantia bei nicht Leberkranken feststellen konnten, blieb noch die Frage nach der Beeinflußbarkeit der Clearance der Harnsäure bei Leberkrankheiten offen.

II. PROBLEMSTELLUNG:

In dieser Arbeit soll die Harnsäure Clearance bei Leberkrankheiten und ihre Beeinflussung durch Vitamin "K" festgestellt werden.

III. ARBEITSMETHODE:

Um den Einfluß der Antikoagulantia bei nicht Leberkranken und den Einfluß des Vitamins K bei Leberkranken auf die Harnsäure-Clearance feststellen zu können ist es erforderlich, die Clearance für Leberkranke und nicht Kranke zunächst ohne medikamentösen Einfluß zu bestimmen.

Somit wird bei jedem Patienten ein Clearancewert ohne medikamentösen Einfluß bestimmt, der sich als Mittelwert aus zwei stündlichen Clearance-Einzelbestimmungen ergibt. Danach wird dem Patienten Vitamin K (bei Leberkranken) oder Antikoagulantia (bei nicht Leberkranken) in die Cubitalvene eingespritzt.

Bei den Leberkranken werden im Anschluß daran jeweils vier weitere stündliche Clearance-Bestimmungen durchgeführt.

Bei nicht Leberkranken hingegen - wo bekanntlich Vitamin K vorhanden ist - werden weiterhin zweistündliche Clearance-Bestimmungen vorgenommen; dann wird Vitamin K intravenös verabreicht und wiederum zwei weitere stündliche Clearancewerte gemessen, um die Wirkung des Vitamins K auf seine Antagonisten zu beobachten.

Die jeweils verabreichte Dosis ist in der dazugehörigen Tabelle eingetragen.

GEWINNUNG DES UNTERSUCHUNGSMATERIALS

1. Gewinnung des Urins

Um die Clearancewerte zu erhalten muß der Urin sorgfältig gewonnen und die Menge gemessen werden. Die Versuchsperson wird aufgefordert, nüchtern 0,5 l Wasser oder Saft innerhalb von etwa 10 Minuten zu trinken und danach sofort die Blase zu entleeren. Von diesem Zeitpunkt ab wird der Urin möglichst auf die Minute genau stündlich gesammelt und sein Volumen gemessen. Die zeitliche Genauigkeit vermindert wesentlich die Abweichungen der einzelnen Clearancewerte. Den Versuchspersonen wird während der Versuchszeit nach Ablauf jeder vollen Stunde jeweils 0,25 - 0,3 l Wasser bzw. Saft zu trinken gegeben.

Es ist darauf zu achten, daß das Volumen des stündlich entnommenen Urins nicht weniger als 60 ccm betragen darf. Falls es nötig ist, reguliert man daher das Volumen des Urins, indem man die stündlich verabreichte Wasser- bzw. Saftmenge entsprechend vermehrt.

2. Blutentnahme

Das Blut wird mit Hilfe einer Injektion aus der Cubitalvene gewonnen und anschließend zentrifugiert. Insgesamt erfolgen drei Blutentnahmen von jeweils 5 ccm. Die erste nach der ersten, die zweite nach der dritten und die dritte nach der fünften Stunde.

Während der Versuchsdauer nehmen die Versuchspersonen nur fettfreie Speisen zu sich, damit das Serum klar bleibt und genaue Meßwerte erzielt werden können.

QUANTITATIVE ENZYMATISCHE HARNSÄUREBESTIMMUNG

Zur quantitativen Harnsäurebestimmung wurde die Methode nach Praetorius und H. Poulsen (1) gewählt, weil diese gegenüber allen anderen Methoden zur Harnsäurebestimmung leichter durchführbare und genauere Ergebnisse liefert. Die Methode beruht im Prinzip darauf, daß durch das Enzym Uricase die Harnsäure zu Allantoin abgebaut wird. Andererseits ist bekannt, daß Harnsäure bei der Wellenlänge

$\lambda = 293 \text{ m}\mu$ (ultravioletter Bereich) ein Absorptionsmaximum besitzt, während Allantoin diese Wellenlänge nicht absorbiert.

Somit ist die totale Abnahme der Extinktion der Harnsäurekonzentration proportional, was die Bestimmung der Harnsäurekonzentration aus Extinktionsmessungen ergibt.

Bei Zusatz von Uricase zu Harnsäure wird die Uricolyse imitiert, die nur in den nie-

deren Lebewesen vorkommt. Die Uricolyse beruht darauf, daß die schwer lösliche Harnsäure in leicht löslichem Allantoin oxydiert wird (2).

MODIFIKATION DIESER METHODE NACH ZÖLLNER

Die zur Analyse verwendete Glycin-Pufferlösung der Konzentration 2/3 Mol/l wird wie folgt angesetzt:

25,0 g kristallines Glycin wird in 200 ml CO₂-freiem Wasser unter Zugabe von 110 ml n/1 NaOH aufgelöst und mit dest. Wasser auf 500 ml aufgefüllt, weil das Maximum der enzymatischen Wirksamkeit bei einem PH-Wert von 9,3 liegt, und weil die Geschwindigkeit der Harnsaurespaltung nicht vom PH-Wert abhängig, sondern mit der Harnsäure- und Enzymkonzentration wächst, wird der PH-Wert der angesetzten Glycinpufferlösung an einer Glaselektrode kontrolliert und bei Abweichung des PH-Wertes von 9,3 durch Zugabe von NaOH oder HCL auf den gewünschten PH-Wert gebracht.

Um eine Verunreinigung durch Bakterien zu vermeiden, wird dem Glycinpuffer ein Chloroformzusatz beigegeben. Der Glycinpuffer wird im Kühlschrank aufbewahrt. Außer dem Glycinpuffer wird zur Analyse das Enzym Uricase Leo verwendet.

DIE ANALYSE

Zunächst werden folgende Lösungen angesetzt:

1. Verdünnung des Glycinpuffers:

Die Glycinpufferlösung mit bereits eingestelltem PH-Wert von 9,3 wird mit CO₂-freiem Aqua destilata auf 1:10 verdünnt. Die Verdünnung muß nur annähernd genau sein. Innerhalb einer Untersuchungsreihe muß jedoch die gleiche Verdünnung verwendet werden.

2. Verdünnung des Serums:

Das zentrifugierte Serum wird mit verdünntem Glycinpuffer wie folgt verdünnt:
1 ml Serum ad 25 ml verdünnter Glycinpuffer.

3. Verdünnung des Urins:

Beträgt die Urinmenge mehr als 100 ccm, so wird sie im Verhältnis 0,5:25 (1:50) mit Glycinpuffer verdünnt. Beträgt die Urinmenge hingegen weniger als 100 ccm, so wird sie im Verhältnis 0,2:25 mit Glycinpuffer verdünnt.

Zu den Verdünnungen wurde ein 25 ml Meßkolben benutzt, in den man mit einer entsprechend geeichten Pipette die Urin- bzw. Serummenge einbrachte und mit Glycinpuffer bis zur Marke auffüllte.

4. Verdünnung der Uricase Leo:

Uricase Leo wird in Ampullen geliefert. Der Inhalt einer Ampulle wird in 0,25 ml verdünntem Glycinpuffer aufgelöst und in verschlossenem Gefäß 15 Minuten lang bis zur Verwendung stehengelassen. Weil diese Lösung sich nur 14 Tage halt, wird das Datum notiert, bei welchem die Lösung angesetzt wird. Zum Gebrauch wird die Lösung nochmals mit verdünntem Glycinpuffer im Verhältnis 1:100 verdünnt, was dadurch erfolgt, daß man 0,1 ml der gelösten Uricase in einen 10 ml Messkolben pipettiert und mit verdünnter Glycinpufferlösung bis zur Marke auffüllt.

Um die Extinktionsänderung zu bestimmen, die durch die Einwirkung des Enzyms Uricase Leo auf Harnsäure verursacht wird, muß zunächst die Eigenextinktion der Reagenzien ohne Harnsäurezusatz bestimmt werden. Man füllt dazu

- a) zwei Reagenzgläser mit je 2 ml verdünntem Glycinpuffer + 1 ml verdünnter Uricase,
- b) zwei andere Reagenzgläser mit je 2 ml verdünnter Glycinpufferlösung;

Zur Bestimmung der Extinktion von Serum und Urin füllt man:

- c) in die drei Reagenzgläser je 2 ml verdünntes Serum, bzw. verdünnten Urin und je 1 ml verdünnte Uricase,
- d) in drei andere Reagenzgläser je 2 ml verdünntes Serum bzw. verdünnten Urin und je 1 ml verdünnten Glycinpuffer.

Der Inhalt der nach c) und d) gefüllten Reagenzgläser wird gut durchgeschüttelt und 20 Minuten stehen gelassen. Danach wird der Inhalt der Reagenzgläser getrennt in 10 mm Quarz-Kuvetten gegossen. Die Extinktion dieser gefüllten Kuvetten wird im Spektralphotometer bestimmt, welches mit der Wellenlänge $\lambda = 293 \text{ m}\mu$ beschickt wird.

Indem man die Probe a) gegen die Probe b) mißt, erhält man die Eigenextinktion der Uricase, den Nullwert der Messungen. Dieser darf nicht größer sein als 0,015. Aus der Differenz der Extinktionen der Proben c) gegen d) ergibt sich die Extinktion der umgesetzten Harnsäure plus der Extinktion der nicht umgesetzten Uricase. Das aus Harnsäure und Uricase gebildete Allantoin absorbiert bei der gewählten Wellenlänge $\lambda = 293 \text{ m}\mu$ nicht und leistet deshalb keinen Beitrag zur Extinktion.

Nachdem die Eigenextinktion der Uricase anfänglich bestimmt wurde, kann somit über die Extinktion der umgesetzten Harnsäure die Menge derselben berechnet werden.

5. Berechnung der Harnsäureclearance

Zur Berechnung der Harnsäureclearance werden die:

1. Mittelwerte der Bestimmungen c) und d) (Extinktion von Serum und Urin Es und Eu)

2. Eigenextinktion der Uricase (Ef)
gerechnet.

Der ‰-Gehalt an Harnsäure wird nach diesen Formeln gerechnet:

$$\text{Harnsäure im Serum} = \frac{Ef + Es \cdot 100}{2} \text{ mg}\%$$

Wenn die Urinmenge mehr als 100 ccm/Std. beträgt, dann beträgt die

$$\text{Harnsäure im Urin} = \frac{Ef + Eu \cdot 200}{2} \text{ mg}\%.$$

Falls die Urinmenge weniger als 100 ccm/Std. beträgt, dann beträgt die

$$\text{Harnsäure im Urin} = \frac{Ef + Eu \cdot 500}{2} \text{ mg}\%.$$

Die Berechnung der Harnsäureclearance erfolgt nach der bekannten Clearance-Formel

$$C = \frac{U \cdot V}{P}$$

wobei

C = Clearance

U = Harnsäure ‰ im Urin

V = ausgeschiedene Urinmenge/Min.

P = Harnsäure ‰ Serum

ist.

IV. ERGEBNISSE:

Die Harnsäure Clearance hat bei nicht Leberkranken einen Mittelwert von 11,58, wie aus Tabelle 1 zu ersehen ist. Sie schwankt zwischen 8 ml/min. und 15 ml/min.

TABELLE 1
Normale Harnsäure Clearance

Name	Diagnose	1 Std.	2 Std.	Mittelwert
K. T. ♂	gesund	8,88	11,4	10,4
M. E. ♂	gesund	10,8	11,7	11,2
S. A. ♂	Sternocardial	13,7	12,7	12,8
D. H. ♂	Pseud tumor in d. Macula ??	13,25	12,65	12,8
N. L. ♂	Sternocardial	11,22	10,00	10,6
C. D. ♂	Grippaler Infekt	14,00	15,00	14,5
P. W. ♂	Spontan pneumo thorax	6,75	10,2	8,47
W. M. ♀	Ischias	10,5	8,2	9,2
I. A. ♂	Angina pectoris	9,1	10,4	9,2
N. E. ♀ +	Sternocardial	11,44	16,0	13,2
W. R. ♀	Vegetativdystonie	11,4	14,2	12,8
S. W. ♂	Mitralvicium	10,8	11,7	11,2
I. S. ♂	Grippaler Infekt	12,5	15,0	13,7
H. E. ♂	gesund	12,7	10,8	11,7
				= 11,58

Bei Leberkrankheiten wurde allgemein bemerkt, daß alle Kranken mit hohem Billirubingehalt im Blut eine höhere Harnsäure Clearance besitzen, was übereinstimmt mit den Untersuchungen von Passero und Masini.

Die Clearance der Harnsäure bei Lebercirrhose ohne Ikterus war nur bei einigen Fällen erhöht.

TABELLE 2
Harnsäure Clearance bei Lebercirrhose

Name	Diagnose	1 Std.	2 Std.	Mittelwert
S. G. ♂	Cirrhose	7,3	7,51	7,43
S. J. ♂	Priloboläre fibrose	13,0	8,8	10,9
F. S. ♂	cholangitische Cirrhose, Cholangitis	12,00	9,5	10,25
I. E. ♀	Cirrhose	11,23	6,0	8,61
H. E. ♂	Cirrhose mit hohen Bilirubin	24,4	24,4	24,4
				= 12,31

Bei der frischen Hepatitis wird auch eine erhöhte Harnsäure Clearance beobachtet, während bei der chronischen Hepatitis diese fast normal ist.

TABELLE 3
Harnsäure Clearance bei frischer und chronischer Hepatitis

Name	Diagnose	1 Std.	2 Std.	Mittelwert
E. G. ♂	Frische Hepatitis	20,5	19,1	19,8
V. A. ♂	Chronische Hepatitis	5,44	5,1	5,2

Beachtenswert ist die stark erhöhte Harnsäure Clearance bei Verschluß Ikterus.

TABELLE 4
Harnsäure Clearance bei Verschluß Ikterus

Name	Diagnose	1 Std.	2 Std.	Mittelwert
W.E. ♂	Verschluß Ikterus	19,6	26,3	22,4
E.A. ♂	Verschluß Ikterus	16,3	17,00	16,6
S.M. ♂	Verschluß Ikterus	28,1	26,0	27,0
S.G. ♀	Verschluß Ikterus	13,9	15,5	14,7
				= 20,1

Die Beeinflussung der Harnsäureclearance bei nicht Leberkranken wurde erst mit oraler Gabe von 4 Tabletten Marcumar, ein Cumarinderivat "Phenyl-Propyloxy-cumarin" versucht. Dadurch ist kein Anstieg der Harnsäure Clearance erzielt worden, wie man aus der Tabelle ersieht.

TABELLE 5
Beeinflussung der Harnsäure Clearance mit 4 Tabletten Marcumar

Name	M. -Wert von 1 Std. Tab. 1		2 Std.	3 Std.	4 Std.
S.A. ♂	12,8	13,0	12,7	12,3	12,2
D.H. ♂	12,8	12,95	17,41	14,8	10,1
N.L. ♀	10,6	6,92	9,28	8,0	8,0
C.D. ♂	14,5	13,5	28,8	15,5	11,7

Die i. v. Injektion von 10 und 20 mg Marcumar hat nicht in allen untersuchten Fällen die Harnsäure Clearance heraufgesetzt, und wenn, dann nur zu einem geringen Wert.

TABELLE 6
Beeinflussung der Harnsäure Clearance mit 10 und 20 mg Marcumar i. v.

Name	M. -Wert aus Tab. 1	<u>10 mg Marcumar</u>		<u>10 mg Konaktion</u>	
		1 Std.	2 Std.	1 Std.	2 Std.
P.W. ♂	8,47	13,3	12,4	11,25	13,3
W.M. ♀	9,2	6,1	12,0	8,0	9,7
		<u>20 mg Marcumar</u>		<u>10 mg Konaktion</u>	
		1 Std.	2 Std.	1 Std.	2 Std.
I.A. ♂	9,7	10,4	10,1	22,6	9,66
N.E. ♀	13,7	11,28	11,4	10,8	9,00

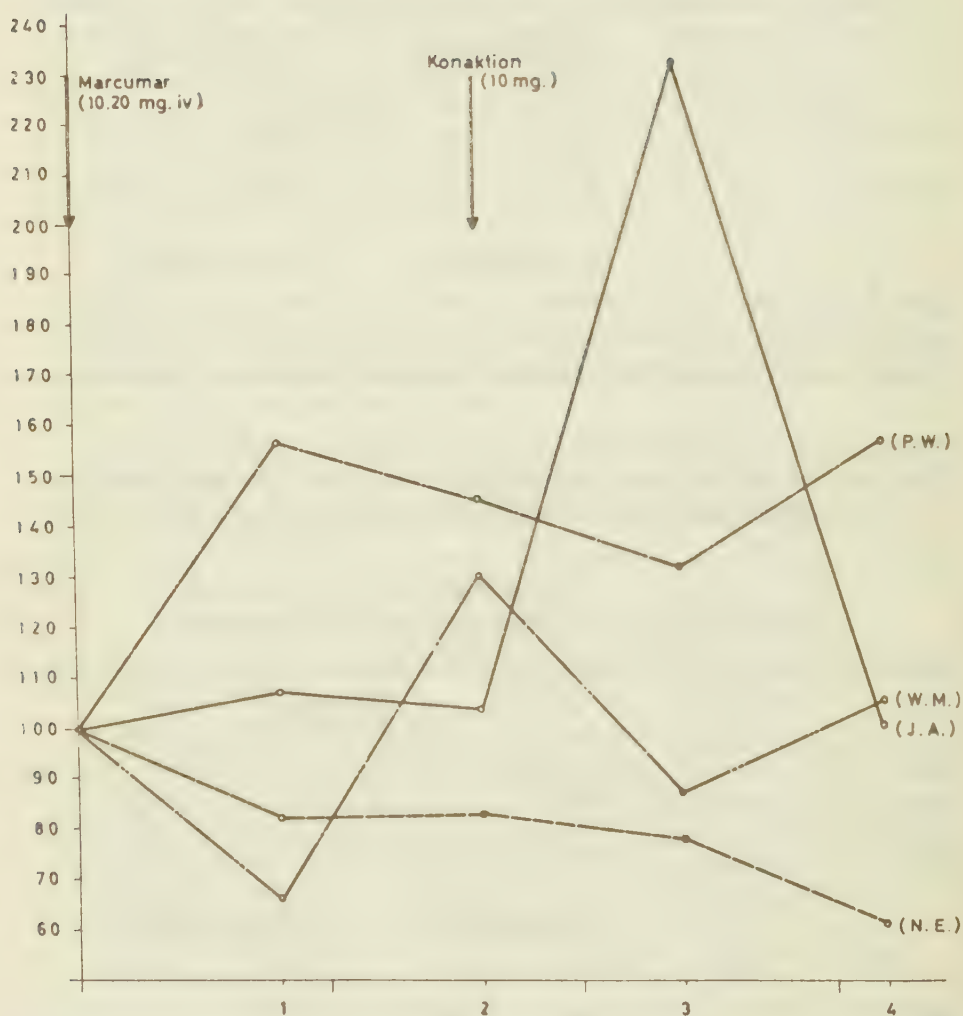
Dagegen wird eine große Wirkung von Sintrom, auch ein Cumarinderivat "Nitrophenylacetyl-Aethyloxycumarin" auf die Harnsäure Clearance beobachtet. Sie erreicht durch 20 mg i. v. Injektion schon nach der ersten Stunde hohe Werte.

TABELLE 7
Beeinflussung der Harnsäure Clearance mit 20 mg Sintrom

Name	M. -Wert aus Tab. 1	<u>20 mg Sintrom</u>			
		1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.
W.R. ♀	12,8	29,6	35,2	36,2	38,0
S.W. ♂	11,2	15,3	17,3	19,3	17,2
		<u>20 mg Sintrom</u>		<u>20 mg Konaktion</u>	
		1 Std.	2 Std.	1 Std.	2 Std.
J.S. ♂	13,7	21,5	26,8	17,4	28,9
H.E. ♂	11,7	15,4	16,87	13,5	17,7

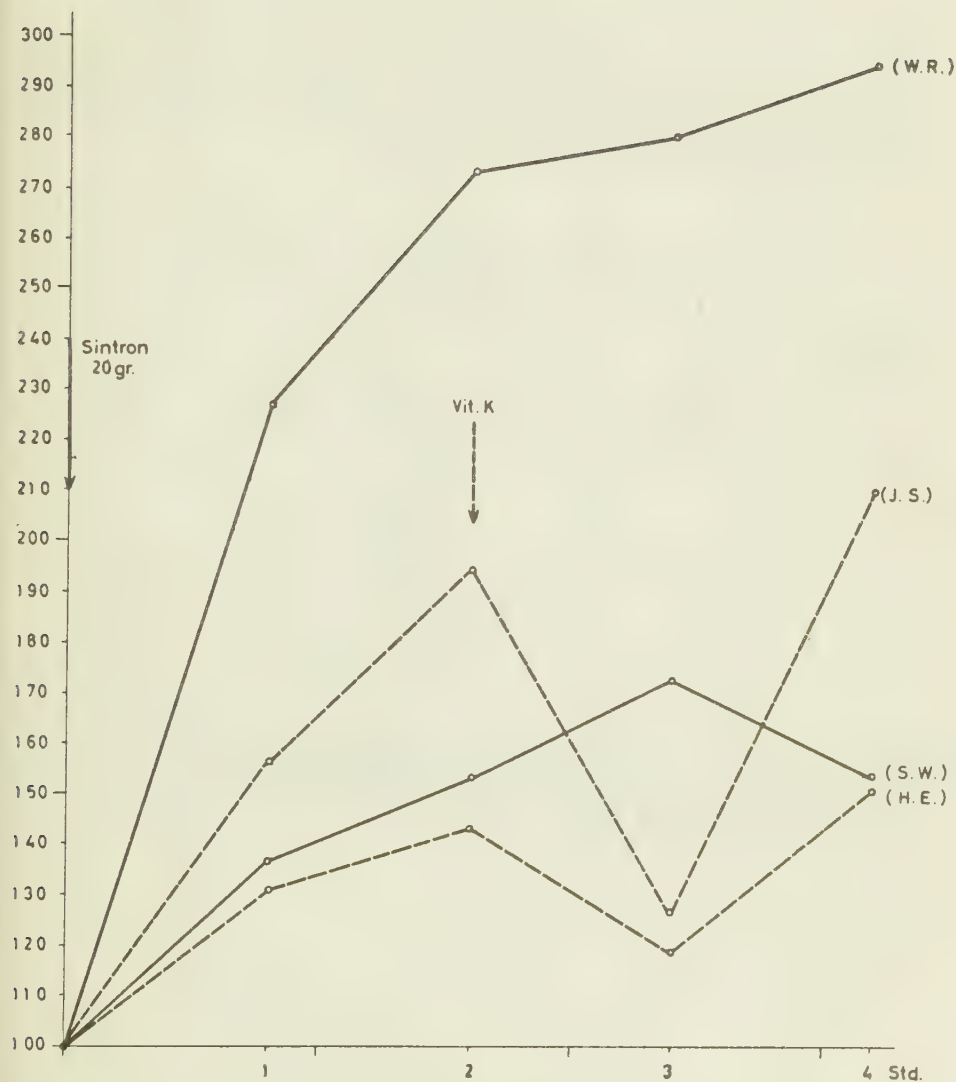
Kurve zu Tab. 6

Marcumar



Kurve zu Tab. 7

— Sintrom
- - - Sintrom + Vit K



Bei beiden Medikamenten, Marcumar und Sintrom, ist jedoch zu ersehen, daß die Wirkung dieser Medikamente durch das Vitamin "K" Konaktion vorübergehend gehemmt werden kann, wie es aus obigen Tabellen ersichtlich ist.

Beeinflussung der Harnsäure Clearance bei Leberkrankheiten

Bei der Leber-cirrhose ergibt sich keine bemerkenswerte Änderung durch 30 mg i. v. Vitamin "K". Nur in einigen Fällen zeigt sich eine leichte Senkung der Harnsäure Clearance. Im letzten Fall der Tabelle, der stark ikterisch war, bemerkt man eine starke Senkung der Harnsäure Clearance.

TABELLE 8
Beeinflussung der Harnsäure Clearance bei Leber-cirrhose
mit Vitamin "K"

Name	M. -Wert aus Tab. 2	1 Std.	30 mg Konaktion		
			2 Std.	3 Std.	4 Std.
S.G. ♂	7,43	7,31	12,9	17,3	10,5
S.I. ♂	10,9	8,5	8,81	7,65	9,06
F.S. ♂	10,25	13,2	11,34	16,25	17,18
I.G. ♀	8,61	6,3	6,3	10,2	9,1
H.G. ♂	24,4	5,9	11,4	12,7	19,00

Bei frischer Hepatitis ist eine deutliche Senkung der Harnsäure Clearance durch 20 mg Vitamin "K" i. v. Injektion erzeugt worden, während sich bei chronischer Hepatitis keine Änderung ergab.

Kurve zu Tab. 8
 Leber-Cirrhose

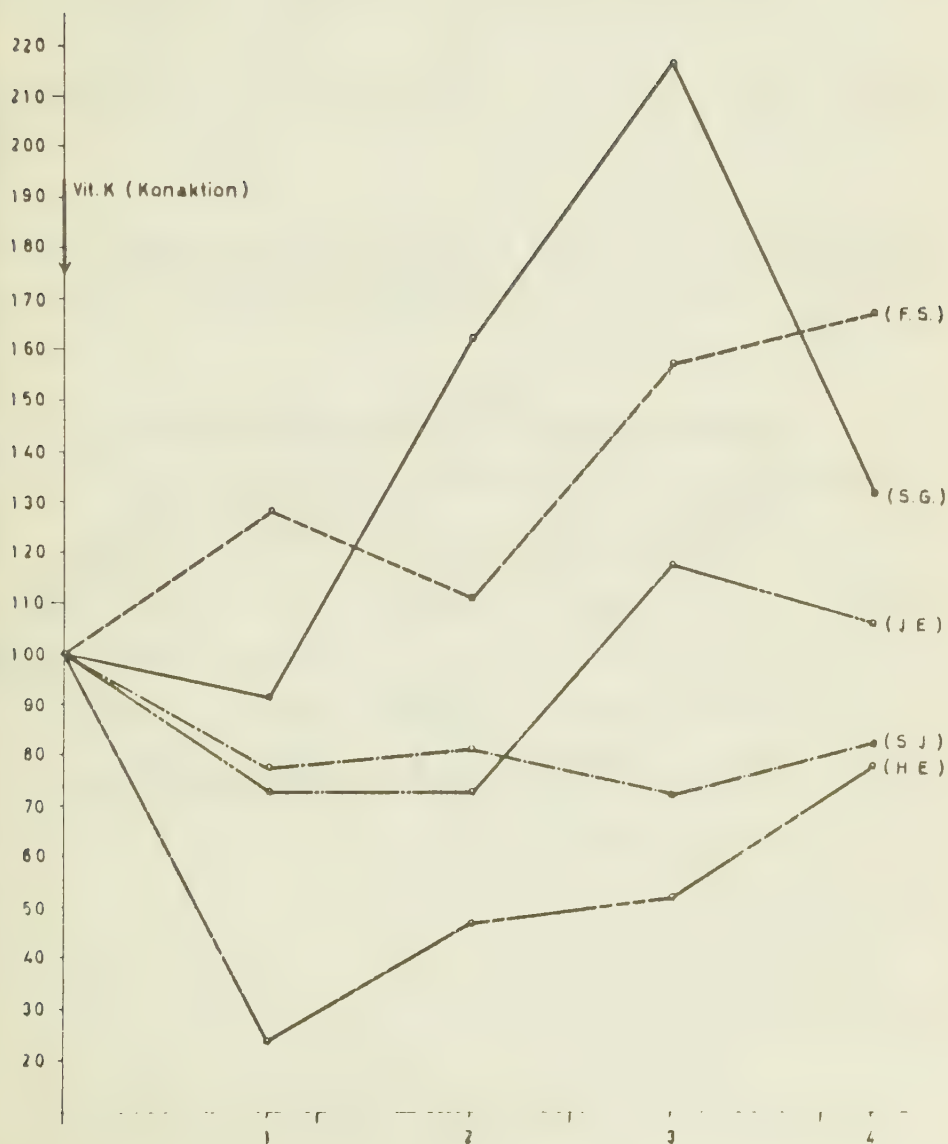


TABELLE 9
Beeinflussung der Harnsäure Clearance bei Hepatitis

Name	M. -Wert aus Tab. 3	<u>20 mg Konaktion</u>			
		1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.
E. G. ♂	19,8	17,1	18,3	15,2	22,9
V. A. ♂	5,2	5,1	5,5	6,3	6,9

Bei Verschluß Ikterus jedoch (Tabelle 10, Kurve), wo die Clearance stark erhöht ist, kann mit 30 mg Vitamin "K" i. v. Injektion eine beachtenswerte Senkung erzeugt werden.

TABELLE 10
Beeinflussung der Harnsäure Clearance bei Verschluß Ikterus

Name	M. -Wert aus Tab. 4	<u>30 mg Konaktion</u>			
		1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.
S. G. ♂	14,7	20,8	24,8	15,9	20,2
W. E. ♂	22,4	30,3	25,3	12,3	36,3
E. A. ♂	16,6	20,5	9,77	10,22	14,4
S. M. ♀	27,0	20,5	20,5	18,5	14,0

Kurve zu Tab. 9 und 10

— Verschluss
 - - - Hepatitis

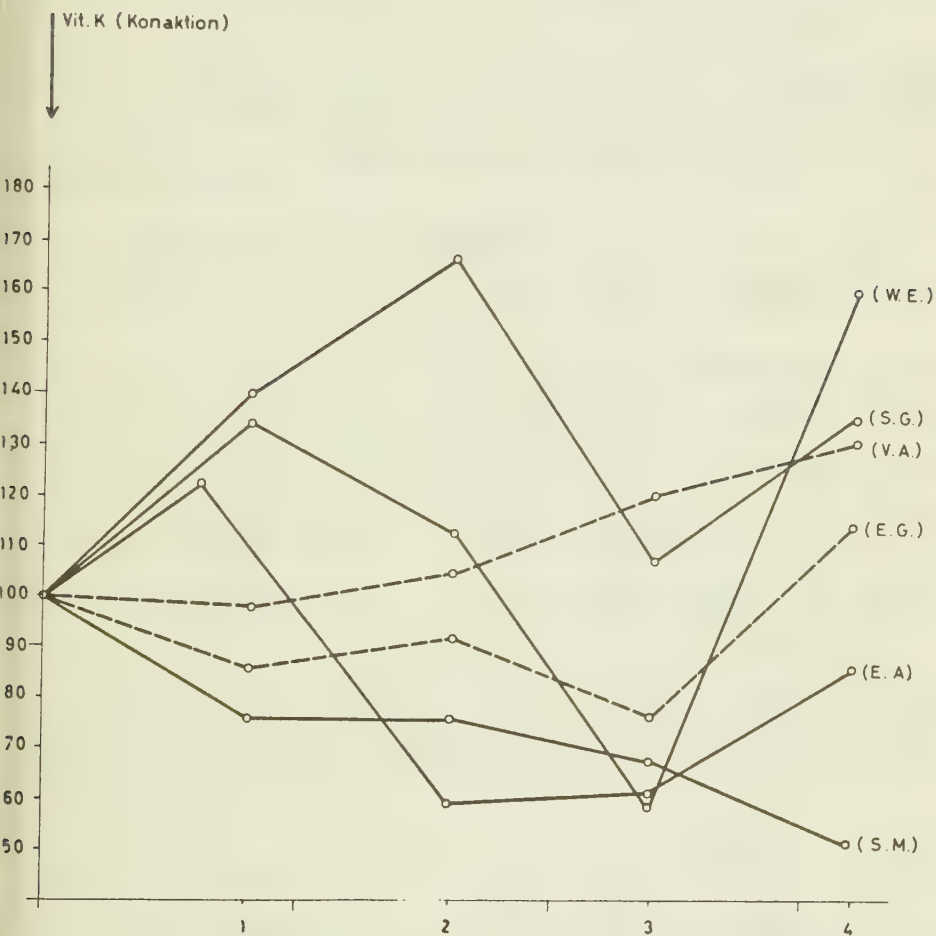


TABELLE 11
Gesamtergebnisse

Name	Diagnose	M. -Wert	Marcumar i. v.		Konaktion			
			1 Std.	2 Std.	1 Std.	2 Std.	3 Std.	4 Std.
P. W. ♂	spont. Pneumo Thorax	8,47	13,3	12,4	11,25	13,3	-	-
W. M. ♀	Ischias	9,2	6,1	12,0	8,0	9,7	-	-
I. A. o	Angina Pectoris	9,7	10,4	10,1	22,6	9,66	-	-
N. E. ♀	Stenocardcol	13,7	11,28	11,4	10,8	9,00	-	-
<u>Sintrom</u>								
W. R. ♀	vagitative dystonie	12,8	29,6	35,2	-	-	-	-
S. W. ♂	Mitrolvicium	11,2	15,3	17,3	-	-	-	-
I. S. ♂	Grippe	13,7	21,5	26,8	17,4	28,9	-	-
H. G. ♂	gesund	11,7	15,4	16,87	13,5	17,5	-	-
S. G. ♂	Cirrhose	7,43	-	-	7,31	12,9	17,3	10,5
S. J. ♂	Cirrhose	10,9	-	-	8,5	8,81	7,65	9,06
F. S. ♂	cholangitische Cirrhose	10,25	-	-	13,2	11,34	16,05	17,18
J. E. ♀	Cirrhose	18,61	-	-	6,3	6,3	10,2	9,7
H. E. ♂	Cirrhose	24,4	-	-	5,9	11,4	12,7	19,00
E. G. ♂	Hepatitis	19,8	-	-	17,1	18,3	15,2	22,9
V. A. ♂	chr. Hepatitis	5,2	-	-	5,1	5,5	6,3	6,9
S. G. ♂	Verschluß	14,7	-	-	20,8	24,8	15,9	20,2
W. E. ♂	Verschluß	22,4	-	-	30,3	25,3	12,3	36,3
E. A. ♂	Verschluß	16,6	-	-	20,5	9,77	10,22	14,4
S. M. ♀	Verschluß	27,0	-	-	20,5	20,5	18,5	14,0

IV. DISKUSSION

Wie aus den Arbeiten von Pasero und Masine (4, 5, 8); Hansen Holten (3); Sougin und Horwitz (6) hervorgeht, haben die Vitamin-K-Antagonisten eine verminderte uricämische und vermehrende uricurische Wirkung; dabei ist die Harnsäure-Clearance erhöht (3, 4, 6, 7). Diese Tatsache ist auf eine Verminderung der Rückresorption der Harnsäure im tubulären Apparat der Niere zurückzuführen, da es zu einem sofortigen Block der Tubulus epithelpassage für Harnsäure kommt. Durch die intravenöse Gabe von Vitamin K konnte die Clearance erhöhende Wirkung von Vitamin K Antagonisten zum größten Teil aufgehoben werden, was darauf hinweist, daß ein Vitamin K abhängiger Stoffwechselvorgang am tubulären Harnsäuretransport beteiligt ist. Dabei soll die Wirkung von Substanzen ohne antiprothrombinämische Eigenschaft, wie zum Beispiel 2-phenyl-5-brom-phenyl-indandion, welche auch die Harnsäure-Clearance erhöhen, von Vitamin K nicht aufgehoben werden (5).

Die Vitamin-K-Antagonisten scheinen das Vitamin K in den Tubulus epithelzellen an seinem Wirkungsort zu verdrängen, so daß die Rückresorption der Harnsäure vermindert wird. Wird die Vitamin-K-Resorption genügend erhöht, so überwiegt dessen Wirkung, und die Rückresorption normalisiert sich.

Es fand sich eine hohe Harnsäure-Clearance bei "Iktirischem Syndrom", besonders bei Verschlußikterus und Hepatitis in der Periode des gallenfarbstofffreien Stuhles und eine normale oder geringfügig erhöhte Harnsäure-Clearance bei anderen Leberkranken mit fekalen Gallenfarbstoffausscheidung (2). Dieses Ansteigen der Harnsäure-Clearance kann durch die Schädigung der Niere zustandekommen, da der geschädigte tubuläre Apparat die Harnsäure nicht resorbieren kann.

Beim "Ikterischen Syndrom" stellt sich eine funktionelle Schädigung ein, die von Lichtmann und Sohvol als "Billiäre Nephrose", von Monasterio und Mitarbeitern als "Cholämische Tubulonephrose" bezeichnet wurde (5). Diese Billiäre Nephrose steht in engem Zusammenhang mit dem gesamten Bild und der Dauer des Ikterus und ist unabhängig von der Natur des Hindernisses in den Gallenwegen. Das morphologische Substrat dieser funktionellen Beeinträchtigung der Niere besteht in degenerativen Veränderungen des Tubulus epithels, die in schweren Fällen bis Nekrose gehen können (5).

Durch die Verminderung der tubulären Rückresorption kommt es zu einer erhöhten Clearance (5).

Andere Befunde wurden erhoben, die es sehr wahrscheinlich machen, daß die Harnsäure vom Tubulus epithel nicht nur rückresorbiert, sondern auch secerniert wird (2).

Meine Versuche zeigen, daß das Fehlen von Vitamin K zu einer Hemmung der Rückresorption von Harnsäure im tubulären Apparat der Niere führt (siehe Tabelle 4, 10). Bei Injektion von 30 mg Vit K intravenos kommt die Harnsäurerückresorption wieder in Gang, was beweist, daß Vit K für den Transport der Harnsäure nötig ist.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Cumarinderivate haben eine erhöhende Wirkung auf die Harnsäureclearance ergeben. Diese ist durch die Verminderung der Rückresorption im Tubulärenapparat der Nieren zu erklären, deren Ursache wahrscheinlich auf die Verdrängung des Vitamins "K" in der tubulus-Zelle zurückzuführen ist.

Beim Ikterischen Syndrom, besonders bei Verschlußikterus, wurde eine erhöhte Harnsäureclearance festgestellt. Ihre Ursache liegt in der Hemmung der Rückresorption der Harnsäure.

Andere Leberkrankheiten, die mit leicht erhöhter oder nicht erhöhter Billirubinämie auftreten, haben eine normale Harnsäureclearance.

Das Fehlen von Vitamin K hemmt die Rückresorption der Harnsäure. Bei i. v. Zufuhr von Vit. K wird die Rückresorption wieder in Gang gebracht, was auf die Notwendigkeit des Vitamins für den Transport der Harnsäure hinweist.

Herrn Professor Dr. W. SEITZ danke ich für die Möglichkeit, an der Poliklinik der Universität München meine Experimente durchführen zu können.

Besonders möchte ich Herrn Professor Dr. N. ZÖLLNER für das Thema meiner Arbeit und seine Hilfe, die er mir stets gewährte, danken.

LITERATURVERZEICHNIS

1. Praetorius, E. and Poulsen, H. Enzymatic determination of uric acid
with detailed directions.
Scand.J.clin.Lab.Med. 35, 865 (1950)
2. Zöllner, N. Ergebnisse der Inn.Med. und Kinderheilkun-
de, Bd. 14 (1960), 386.
3. Hansen, O.E. and C. Holten Uricosuric effect of dicoumarol.
Lancet, 1958, 1. 1047.
4. G. Masini, G. Pasero Sull'azione uricurica deglo antiprotrombinici
di sintesi
Archivio Maragliano, Vol. 14,
pagg. 297-306, 1958.
5. Pasero G., Masini G. L'Ipouricemia negli itteri colurici
Minerva Medica Vol. XLIX, N.65-66,
pag. 3155-3158, 1958.
6. Sougin-Mibashan R., Horwith M. The uricousric action of ethyl biscumacetate
Lancet, 1955, 1, 1191.
7. G. Pasero, G. Tarnagini L'uricemia e l'escrezione urica epatopatie
non itteriche
Boll. Soc. Med.Chir.Pisa, Anno 26 Nr. 3,
1958
8. G. Pasero, G. Masini Sull'azione uricurica degli antiprotrombinici
di sintesi,
Boll. Soc. med. chir. Pisa,
Vol. 25, Nr. 3, 1957.

LEBENS LAUF

Am 1. 8. 1937 wurde ich in Karak/Jordanien als Sohn des Kaufmanns Ibrahim Kusus und seiner Ehefrau Anni geboren und griechisch-katholisch getauft. 1944 erreichte ich das in Jordanien vorgeschriebene Volksschulalter und trat in die dortige Volksschule ein, die ich vorchriftsmäßig 7 Jahre lang besucht habe. 1951 wurde ich in der "Bishop's school" in Amman, einer englischen höheren Schule aufgenommen, die ich bis zum Jahre 1955 besuchte. Seit dem Jahre 1955 besuchte ich die Staatliche Schule "Zamalick" in Kairo, an der ich 1957 mein Abitur ablegte.

Im Januar 1958 kam ich nach Deutschland und nahm zunächst im Goethe-Institut in Kochel am See an einem 4-monatigen Deutschkurs teil. Zum Wintersemester 1958/59 immatrikulierte ich mich an der Universität München. Hier bestand ich im Sommersemester 1961 das Physicum.

Das Staatsexamen habe ich am 24. 2. 1965 abgelegt.

